



Perfil de seguridad renal de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y otros datos de seguridad

Pablo Gómez-Fernández^a y Diego Fernández-García^b

^aUnidad de Nefrología, Hospital del SAS, Jerez de la Frontera, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^bUGC de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

RESUMEN

Palabras clave:
Hiperfiltración
Albuminuria
Glucorético
Cetoacidosis
Osteoporosis
Candidiasis

Los inhibidores del SGLT2 tienen como efecto principal una acción glucosúrica y logran revertir el efecto deletéreo del aumento de la reabsorción tubular de glucosa en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En términos de eficacia producen una reducción de HbA1c promedio del 0,8%, aunque si se parte de una HbA1c más elevada se pueden tener reducciones mayores. Además de los efectos glucémicos, como efectos complementarios se obtiene la reducción de peso y de presión arterial sin aumentar las hipoglucemias. Por su mecanismo de acción independiente de la insulina se pueden utilizar en monoterapia, en pacientes intolerantes a la metformina o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo la insulina. Los efectos secundarios son pocos y los más frecuentes están relacionados con su mecanismo de acción. Destacan las infecciones genitourinarias, las más frecuentes son las micóticas. Por otro lado, su perfil cardiovascular (CV) es adecuado y queda por aclarar la aparición de cetoacidosis (CAD), en posible relación a su uso en pacientes insulino-pénicos. En un ensayo clínico aleatorizado de un iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad CV de base, se ha podido observar que el uso de este en asociación a la terapia estándar logra enlentecer la progresión del daño renal y disminuir eventos renales relevantes, como la duplicación de los valores de creatinina sérica y el inicio de diálisis. Estos efectos, probablemente se fundamentan en sus efectos favorables sobre la hemodinámica glomerular disminuyendo la hiperfiltración, en la reducción de la toxicidad tubular de la glucosa, así como sus efectos beneficiosos sobre la glucemia, la presión arterial, el peso y la uricemia.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Renal safety profile of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and other safety data

ABSTRACT

Keywords:
Hyperfiltration
Albuminuria
Glucuretic
Ketoacidosis
Osteoporosis
Candidiasis

The main effect of SGLT2 inhibitors is their glycosuric action. These drugs reverse the deleterious effect of increased glucose reabsorption by the renal tubule in persons with DM2. In terms of efficacy, SGLT2 inhibitors produce a mean HbA1c reduction of 0.8%, although higher initial HbA1c levels can show a larger decrease. In addition to these glycaemic effects, this drug class also favours weight loss and blood pressure control, without increasing hypoglycaemic episodes. Due to their insulin-independent mechanism of action, SGLT2 inhibitors can be used in monotherapy, in patients with metformin intolerance, or in combination with other glucose-lowering drugs, including insulin. These drugs have few secondary effects and most are related to their mechanism of action. The most frequent adverse effects are genitourinary infections, usually mycotic infections. SGLT2 inhibitors have an adequate cardiovascular safety profile. The development of ketoacidosis remains to be elucidated, and may be related to use in patients with insulinopenia. A randomised clinical trial of an SGLT2 inhibitor in patients with DM2 and underlying cardiovascular disease showed that its use in association with standard therapy slowed the progression of renal damage and reduced significant renal events such as doubling of serum creatinine values and

initiation of dialysis. These effects are probably due to the favourable effects of SGLT2 inhibition on glomerular haemodynamics, by reducing hyperfiltration, to the reduction of glucose-induced tubular toxicity, as well as its beneficial effects on glycaemia, blood pressure, weight, and uricaemia.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Además de intervenir en la neoglucogénesis, en el metabolismo de insulina y en la excreción de algunos fármacos antidiabéticos, el riñón contribuye de forma importante en la homeostasis de la glucosa, participando en su filtración y reabsorción tubular. En circunstancias normales se filtran aproximadamente 180 g de glucosa. Toda esta carga de glucosa puede ser reabsorbida en el túbulo proximal a través de proteínas cotransportadoras de Na⁺-glucosa (SGLT). La mayor parte de la reabsorción de glucosa filtrada (hasta el 90%) se realiza por SGLT2, de alta capacidad y baja afinidad, que está localizado en los segmentos S₁ y S₂ del túbulo proximal. El 10% restante se realiza por SGLT1, de alta afinidad y baja capacidad, situado en el segmento S₃ del túbulo proximal. El SGLT2 acopla el transporte Na⁺-glucosa en una relación 1:1, mientras que SGLT1 lo hace en una relación 2:1. La capacidad tubular de reabsorber glucosa aumenta a medida que incrementa la carga filtrada de glucosa, hasta que se alcanza un valor que representa la máxima capacidad reabsortiva del túbulo proximal (transporte máximo [Tm]) de glucosa, momento en el que se produce glucosuria. Debido a la desigual capacidad de reabsorción de glucosa de las diferentes nefronas, puede aparecer glucosuria antes de alcanzar el Tm. El valor de glucemia en el que comienza la glucosuria define el dintel^{1,2}.

Como se ha explicado en otros capítulos, los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) bloquean la acción de estos transportadores, disminuyendo el dintel y el Tm de reabsorción tubular de glucosa. Secundariamente a este bloqueo se produce glucosuria, diuresis osmótica y disminución de la reabsorción proximal de Na⁺ ligada a la de glucosa³. Todo ello genera una serie de modificaciones renales y urinarias, así como cambios metabólicos y hemodinámicos. En este artículo se tratan los efectos de los iSGLT2 sobre el riñón y otros datos de seguridad.

Perfil de seguridad. Efectos secundarios renales

Efectos sobre la filtración glomerular. Los iSGLT2 disminuyen la hiperfiltración glomerular en la diabetes mellitus

En circunstancias normales, el riñón mantiene una presión glomerular, la cual condiciona el filtrado glomerular (FG), estable a través de mecanismos de autorregulación que controlan la vasodilatación/vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente. Una vasodilatación de la arteriola aferente y/o una vasoconstricción de la eferente aumentan la presión intraglomerular y promueven hiperfiltración⁴. Son muchos los factores que intervienen en la vasomoción de la arteriola aferente y eferente (tabla 1). En la DM pueden existir alteraciones de las corrientes iónicas de la fibra muscular lisa, que alteran la respuesta miogénica de la arteriola aferente⁵.

Uno de los elementos que condiciona el grado de vasodilatación de la arteriola aferente es el aporte de Na⁺ a la mácula densa (MD) del túbulo distal que está en contacto directo con aquella. La interacción entre ambas constituye el retrocontrol tubuloglomerular (RTG). Cuando llega poco Na⁺ a MD, la arteriola aferente se dilata y, además, se segrega más renina-angiotensina II (AII), que va a promover vasoconstricción de la arteriola eferente. De esta forma se produce hipertensión intraglomerular e hiperfiltración. Son varios los mecanismos que intervienen en la reabsorción proximal de Na⁺. En la DM adquieren especial relevancia los SGLT2. Varios estudios han demostrado que en la DM2 hay un aumento de la expresión de los genes, de la

proteína y de la actividad SGLT2^{6,7}, lo que puede ser visto como una mala adaptación del riñón ante la situación de hiperglucemia. No se conoce bien la causa del aumento de la expresión de SGLT2 en la DM2. Datos experimentales han evidenciado la participación de varios mediadores (tabla 2). Cualquiera que sea el mecanismo, el aumento de la actividad de SGLT2 en la DM condiciona una disminución del aporte de Na⁺ a MD que contribuye a la hiperfiltración.

El tratamiento con iSGLT2 induce diuresis osmótica secundaria a la glucosuria, natriuresis, disminución del volumen plasmático y mayor aporte de Na⁺ a MD con reactivación del RTG. Consecuentemente, en las primeras semanas de terapia con iSGLT2 se observa un descenso del FG que se atenúa con el tiempo^{8,9}. Esta disminución del FG tiene una base hemodinámica, como se constata con la comprobación de que la interrupción de iSGLT2 conlleva un aumento del FG, fenómeno similar al observado con la administración/interrupción de bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA). A nivel experimental se ha comprobado que la reactivación del RTG inducida por gliflozinas se atenúa con el tiempo debido a un aumento de la reabsorción de sodio a nivel del asa ascendente de Henle.

Dada la reciente introducción en la clínica de los iSGLT2, son escasos los estudios que analizan, a largo plazo, la evolución del FG. Sin embargo hay bases experimentales y clínicas que sugieren un

Tabla 1

Mecanismos que pueden producir alteraciones en la autorregulación renal

Arteriola aferente
• Interferencia con vasoconstricción miogénica (L-Ca, TGFβ, ON, PG, glucagón)
• Disminución del aporte de Na ⁺ a la mácula densa por aumento de su reabsorción tubular proximal:
– Hipertrofia tubular
– Actividad simpática
– AII
– Insulina
– Aumento de actividad del NHE3 (↑insulina, ↑DPP4, ↓GLP1)
– Aumento de actividad de SGLT2
• Alteración de la transmisión de la señal tubuloglomerular (anomalía de conexinas)
• Aumento de reabsorción Na ⁺ en el túbulo conector (ENaC)
• Alteraciones estructurales de la arteriola aferente:
– Hialinosis hipertensiva
– Hiperuricemia
Arteriola eferente
• Vasoconstricción de la arteriola eferente por:
– Aumento de AII
– Disminución de bioactividad de NO

All: angiotensina II; DPP4: dipeptidildipeptidasa 4; ENaC: canal epitelial del Na⁺; GLP1: péptido similar a glucagón tipo 1; L-Ca: canal L de calcio; NHE3: intercambiador Na-H; NO: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TGFβ: factor de crecimiento transformador beta.

Tabla 2

Factores que pueden modificar la expresión/actividad de SGLT2

• Aumentan la expresión/actividad de SGLT2: glucosa; insulina; alta ingesta de sodio; HNF1α; AII; citocinas (TNFα, IL-6)
• Disminuyen la expresión/actividad de SGLT2: antagonistas de receptores de AII; péptido natriurético atrial; endotelina-3

All: angiotensina II; HNF1α: factor nuclear hepatocitario; IL-6: interleucina 6; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680957>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680957>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)